

노인에서 DHEA 보충 요법의 허와 실

이 덕 철

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 가정의학과

DHEA Replacemnet in Elderly: Pro and Con

Duk-Chul Lee, M.D., Ph.D.

Department of Family Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

DHEA는 부신 피질에서 생성되며 혈액 내 가장 많은 스테로이드로 연령이 증가함에 따라 뚜렷한 감소를 보인다. 많은 동물 실험에서 DHEA는 당뇨병, 비만, 동맥경화, 면역기능 조절 등 노화 관련 질환 및 신체 변화에 좋은 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 사람에서 혈중 DHEA 농도는 만성질환들과 관련이 있고 일부 질환의 정도와도 연관성이 있어 건강상태를 나타내주는 비특이적 지표로 간주될 수 있다. 따라서 혈중 DHEA 농도가 저하된 일부 노인에서 DHEA 보충 요법이 노화관련 질환의 예방 및 치료 등에 좋은 효과가 있을 수 있다는 기대가 있었다. 실제로 사람을 대상으로 한 DHEA 보충 요법의 연구들 중 일부에서 기분과 건강감, 인지 및 기억력, 성기능, 심혈관계 효과, 면역기능, 근력과 체 성분, 골 대사 등에서 좋은 효과가 나타났다. 그러나 이들 연구들의 대상의 수가 비교적 작고 단기간이며 또한 상반된 결과를 보고하는 일부 연구도 있다. 따라서 현 시점에서 혈중 DHEA 농도가 낮은 노인에서 DHEA 보충요법의 필요성 여부는 보충요법 후 기대되는 건강상의 이득과 위험에 대한 장기간의 객관적인 연구들이 선행된 후 결정되어야 할 것으로 생각된다.

서 론

Dehydroepianrosterone (DHEA)는 비교적 약한 안드로젠 스테로이드로 남성호르몬과 여성호르몬 합성에 필요한 중간단계 물질이다. DHEA는 주로 부신 피질에서 분비되지만 성선(gonad), 지방조직 그리고 뇌에서도 소량이 합성되는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 사람의 경우 하루에 DHEA가 약 4 mg 그리고 황산화 형태인 DHEA-s는 약 25 mg 분비되어³⁾ 혈액 내에서 가장 많은 스테로이드이다.

DHEA의 혈중농도는 20세에 최고조에 달하고 그 이후 매 10년마다 약 10%씩⁴⁾ 뚜렷한 감소를 보이고 70~80세에 이르면 10~15% 정도로 감소되기 때문에 노화와 관련 질환들과의 연관성이 제기되어 왔다. 최근의 동물 실험결과에 의하면 DHEA는 당뇨병, 비만, 심장질환, 비만, 암, 면역기능에 이로운 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌고 사람에서의 역학조사들에서 DHEA의 혈중 농도와 여러 퇴행성 만성 질환들과 관련

이 있고 노인의 신체기능 정도와도 상관성이 있는 것으로 알려지면서⁵⁾ 노화방지 및 건강증진의 목적으로 DHEA의 사용이 대중의 관심을 끌고 있다.

DHEA의 기능은 아직도 완전히 밝혀지지는 않았지만 작용 기전을 몇 가지로 나누어 생각할 수 있는데 첫째, 성호르몬의 전구물질로써의 기능이 있어 필요한 조직에서 남성 혹은 여성 호르몬으로 변환되어 사용되고⁶⁾ 둘째, 중추신경계에서는 신경활성화 스테로이드로 작용하여 여러 신경전달물질들과의 상호 작용을 통하여 신경 자극을 조절하며^{7,8)} 셋째, 스트레스 상태에서 코티졸의 역할을 완충해 주고^{9,10)} 넷째, 칼슘 관문 칼륨 통로(calcium gated potassium channel)를 활성화하는 역할을 한다.¹¹⁾

DHEA의 생성과 대사

DHEA는 뇌하수체의 ACTH의 자극을 받아 주로 부신 피질의 망상대(Zona reticularis)에서 콜레스테롤을 기저 물질로 사용하여 생성되는 C19 스테로이드이다(Figure 1). 그러나 DHEA의 생성과 관련이 있는 효소가 사람의 뇌에 존재하는 것이 최근에 발견되었고 설치류의 뇌에서 DHEA가 생성되는 것이 확인되었다.¹²⁾ 이러한 사실은 사람의 중추신경계에 DHEA 농도가 말초보다 월등히 높은 것을 설명해 줄 수 있기 때문에 DHEA의 생성과 관련하여 보다 구체적인 연구가 필요하다. DHEA는 17 α -hydroxyprogesterone aldolase의 효소 작용에 의해 17 α -hydroxypregnenolone을 전구 물질로 하여 사용되는데, 나이가 들어감에 따라 이 효소가 감소되어 DHEA와 남성 여성호르몬이 감소한다고 생각된다. DHEA는 약한 남성 호르몬이라 불려지기도 하지만 실제로는 남성호르몬 수용체에 결합하지 않기 때문에 이것은 부적절한 표현이다. DHEA와 DHEA-s는 각각 sulfotransferase와 sulatase에 의해 변환될 수 있으며 이 두 가지 효소는 체내에 광범위하게 분포되어 있다.

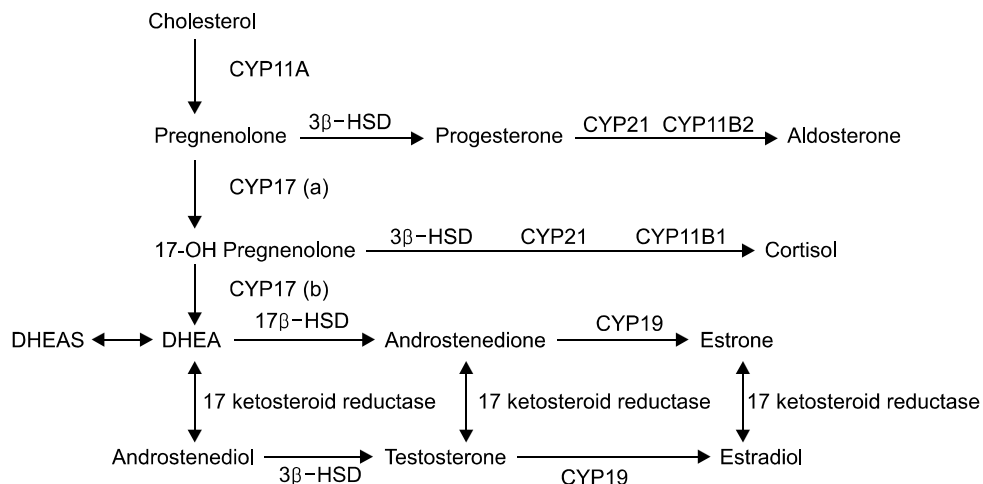


Figure 1. Steroid synthesis pathway. CYP11A: 20,22 hydroxylase, 20,22 desmolase, CYP11B1: 11 β hydroxylase, CYP11B2: 11 β hydroxylase, 18-hydroxylase and 18-oxidase, CYP17(a): 17 α -hydroxyprogesterone, CYP19: aromatase, CYP21: 21 hydroxylase, 3 β -HSD: 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 β -HSD: 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, HSS: 3 β -hydroxysteroid sulfotransferase, SH: sulfohydrolase.

체내에서 활성 형태는 DHEA이지만 혈중에서의 반감기가 1~3시간으로 짧고 corticotropin의 작용으로 일중 변동을 보이기 때문에 혈액 내에서 농도 측정은 반감기가 10~20시간으로 길고 보다 안정적인 농도를 나타내는 DHEA-s로 측정하는 것이 바람직하다. DHEA는 태어날 때는 비교적 높은 농도를 유지하다가 출생 후 수개월만에 급격히 떨어지고 8~10세에 다시 농도가 증가하여(adrenache) 20대 말에 정점을 이루게 된다. 그 이후 매년 약 2% 정도 감소된다(Figure 2). DHEA의 기능 중 가장 중요한 것이 안드로겐의 전구 호르몬의 기능인데 몇몇 표적 장기에서 대사되어 성호르몬으로 변환된다. 이러한 장기 중 대표적인 곳이 고환이지만 뇌, 간, 혈청 내에서도 대사될 수 있다. 성인 남성에서 총 안드로겐의 약 30~50%가 부신의 DHEA에서 생성되고 여성의 경우 약 70%의 androstenedione이 부신에서 생성된다. 여성 호르몬의 경우 폐경 전 여성은 약 75%, 폐경 후 여성은 거의 100%가 부신에서 유래된다. 이렇게 성호르몬이 고환이나 난소에서 직접 생성되지 않고 필요한 세포 조직에서 필요시 합성해서 사용하는 것(intracrine formation)은 고등동물과 사람에서만 관찰할 수 있는데 이것은 활성형의 성호르몬이 혈액을 순환함으로써 발생할 수 있는 문제점을 완화시킬 수 있는 기전이라 할 수 있다.

DHEA는 성호르몬 전구물질로서의 작용 이외에 신경 내분비계에 많은 직접적인 작용이 있을 것으로 추정되지만¹³⁾ 아직도 기능이 완전히 밝혀지지는 않았다. 그러나 최근 골격근에서 수용체가 발견되고¹⁴⁾ 또한 심혈관계의 G 단백질 결합 세포 유형질막 수용체에 작용하여 내피세포 산화질소 합성제의 합성을 증가시키고¹⁵⁾ T 세포에 작용하여 인터루킨 2 (IL2)의 생성을 촉진시키는 등¹⁶⁾ 작용 기전이 점차 밝혀지고 있다(Figure 3).

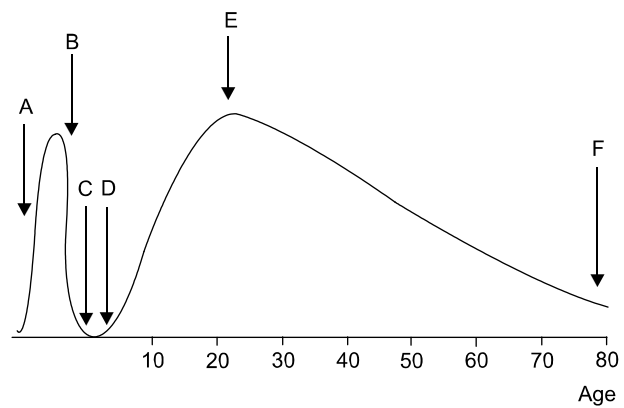


Figure 2. The plasma level of DHEAS ver the life span in humans. (A) fetal zone of adrenal cortex secretes large amount of DHEA(S), (B) after birth, (C) the fetal zone rapidly involutes, (D) at about age 6~7 years, plasma DHEAS level begins to rise (adrenarche), (E) The achievement of the peak level of plasma DHEAS in young adulthood, (F) Plasma level of DHEA decreased to the level of 10~20% of young adulthood.

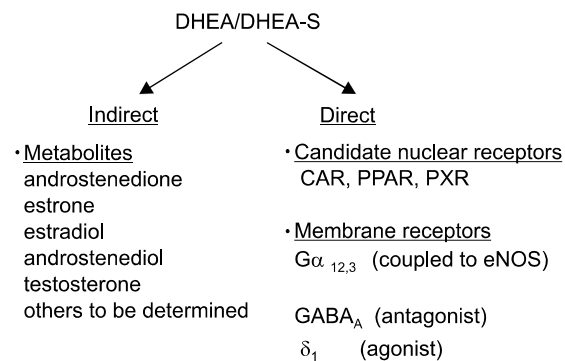


Figure 3. Summary of indirect and direct mechanisms of DHEA/ DHEA-S action. CAR β : constitutive activated receptor β , GABA $_A$: gamma-aminobutyric acid type A, PPAR: peroxisome proliferator activated receptor, PXR: pregnane X receptor, δ_1 : sigma 1.

DHEA의 임상적 효과

1. 혈중 DHEA 농도와 건강 지표

DHEA-s의 혈중 농도는 남자가 여자보다 더 높지만 DHEA/DHEA-s 비율은 여자에서 더 높다.¹⁷⁾ 앞서 언급한 바와 같이 나이에 따라 현저한 감소를 나타내지만 동일한 연령의 동일한 집단에서도 개인별로 많은 차이를 보이는데¹⁸⁾ 유전적인 요인이 영향을 줄 것으로 생각하고 있다. 혈중 DHEA 농도는 거식증, 치매, 전신성 홍반성 루푸스, 류마치스성 관절염, 유방암, 비만, 제 2형 당뇨, 고혈압과 같은 만성 질환과 관련이 있고 또한 질환의 정도와도 연관성이 있기 때문에 건강 상태를 나타내주는 비 특이적 지표로 간주될 수 있다.¹⁹⁾ 이것은 만성적이거나 중한 질병이 있을 때 체내 pregnenolone의 대사가 미네랄 코르티코이드(mineral corticoids)나 안드로젠 합성보다 부신 피질 호르몬(glucocorticoid)를 합성하는 경로로 더 많이 이동하기 때문인 것으로 생각된다. 혈중 DHEA 농도는 노인들의 신체 활동 지수와 관련이 있는데 요양시설에 수용중인 노인들의 DHEA 농도를 조사한 한 연구 결과²⁰⁾ 전체의 40%가 정상범위 이하이었으며 특히 완전한 간병이 필요한 노인들의 80%가 정상범위 이하이었으며 다른 연구들에서도 DHEA 농도가 높은 노인일수록 높은 신체 기능 지수를 보임을 보고하였다.²¹⁾ 또한 Barrett-Connor 등은 혈중 DHEA 농도는 하위 1/4에 속한 사람들은 상위 1/4에 비해 향후 15년간 사망할 가능성을 남자에서 40%, 여자에서 24% 증가함을 보고하였고²²⁾ 또 다른 보고에서 혈중 DHEA 농도가 50세 이상의 남자에서 모든 원인이 포함된 사망률과 관계가 있음을 보고하였다.²³⁾ 그러나 DHEA의 부족이 직접적으로 수명에 영향을 주는 것은 아닌 것으로 보이는데 그 이유는 hydrocortisone과 mineral corticoid는 투여 받았지만 DHEA를 투여 받지 않은 부신 부전 환자들의 경우 피곤함이나 성기능 장애 등의 증상 및 징후를 호소하기는 하지만 평균수명은 정상에 가깝기 때문이다.²⁴⁻²⁶⁾ Trichopoulou 등은 건강한 남녀에서 혈중 DHEA와 생활습관에 관련된 연구결과 단백질 섭취량이 적을수록 나이에 따른 혈중 DHEA 농도가 급격히 저하되는 것을 보고하였다.²⁷⁾

2. 건강감(mood and well-being)과 인지 기능

성호르몬이 기분과 건강감을 높여 준다는 것은 잘 알려진 사실이다. DHEA는 뇌에서 부신과는 다른 기전에 의해 생성되며 뇌와 혈청의 농도 비율이 4 : 6.5에 이른다.^{7,28)} DHEA의 뇌에서의 작용은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만 억제 신경전달물질(inhibitory neurotransmitter)인 γ -aminobutyric acid (GABA)와 수용체에서 길항제로 작용하고²⁹⁾ 쥐에서 투여하면 시상하부의 세로토닌 농도를 증가시키며³⁰⁾ 흥분 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체와 결합한다.³¹⁾ 이러한 물질들은 모두 정서 변화와 관련되는 물질들이기 때문에 DHEA의 중추신경계에서의 작용을 추측할 수 있다. 또한 중년 이상의 남녀를 대상으로 한 역학조사에서 혈중 DHEA 농도는 우울증과 또한 건강감과 관련이 있다.³²⁾ Wolkowitz 등^{33,34)}은 우울증 환자들에서 50~90 mg의 DHEA를 6주간 투여하여 기분이 좋아지는 것을 보고하였고 Bloch 등³⁵⁾은 중년 남녀의 정서장애(dysthymia)에 90~450 mg을 3주간 투여하여 기분과 건강감이 호전되는 것을 보고하였다. 또한 Morale 등³⁶⁾은 30명의 건강한 남녀에서 DHEA 50 mg을 6개월 간 투여한 결과 남녀 모두 IGF-1 bioavailability가 증가하고 건강감이 유의하게 증가함을 보고하였다. 반면 Arlt 등²⁶⁾은 혈중 DHEA 농도가 4.1 μ mol/liter (1,500 ng/ml) 이하인 건강한 남성을 대상으로 하루에 50 mg의 DHEA와 위약을 4개월 간 투여한 결과 투약군에서 혈중 DHEA 농도는 젊은 사람 수준으로 증가하였고 건강감과 관련된 점수는 투약 군에서 위약 군보다 높았지만 통계적인 유의성은 없음을 보고하였다. 그러나 대부분의 연구들이 비교적 적은 대상 군으로 시행된 연구이기 때문에 향후 보다

객관적이고 대규모의 연구가 필요하다.

3. 인지와 기억력

β -amyloid를 뇌에 주입하여 만든 치매 쥐에서 DHEA는 인지 기능의 저하를 감소시키는 효과가 있었고, 쥐의 hippocampus에서 DHEA의 전구 물질인 pregnenolone의 농도와 기억력이 높은 상관관계를 보이고³⁷⁾ 또한 DHEA는 높은 glucocorticoid 농도에서 보이는 신경 독성 효과를 완화시켜 주기 때문에 치매나 인지 기능 장애에 DHEA의 역할에 기대를 갖게 한다.^{20,38)} 이와 관련하여 초기의 역학 연구들은 DHEA농도와 치매, 초기 인지기능장애(MID) 등과 관련이 있으며 이들 질병에서 cortisol/DHEA와 이 높은 것으로 나타났기 때문에³⁸⁾ 높은 DHEA 농도와 cortisol/DHEA 농도비가 이들 질병과 관계가 있음을 시사해 준다. Bruin³⁹⁾는 치매군, 나이를 일치시킨 대조군 그리고 젊은 연령 층 등 3군을 대상으로 혈중 DHEA, cortisol 그리고 cortisol/DHEA 농도를 비교한 결과 젊은 연령층에서 혈중 DHEA 농도가 월등히 높고 cortisol/DHEA 농도비가 유의하게 낮았으며 치매군 과 대조군에서 혈중 DHEA 농도는 차이가 없었으나 cortisol/DHEA는 치매군에서 유의하게 높아 cortisol이 치매의 독립적인 관련인자임을 보고하였다. 치매 발생의 위험인자인 APOE4 유전자를 갖고 있는 쥐에서 칼로리를 제한시키면 치매 발생률을 저하시킬 수 있는데 그 기전으로 칼로리 제한이 노화에 따른 DHEA 감소를 막아 주기 때문에 치매예방에 효과가 있는 것이 아닌가 추정하고 있다. 그러나 혈중 DHEA 농도와 치매 혹은 인지기능장애와의 역학적 관계성이 없다고 보고한 일부 연구들도 있고 최근 33명의 치매 환자들을 DHEA 100 mg과 위약을 6개월간 투여하여 비교한 연구⁴⁰⁾에서 두 군간에 인지기능 회복의 차이를 보이지 않았기 때문에 DHEA가 인지와 기억력에 미치는 효과를 확인하기 위해서는 향후 보다 많은 연구가 필요하다고 할 수 있다.

4. 성기능

혈중 DHEA 농도는 성욕, 성적 민감도, 오르가즘과 관련이 있으며 질 평활근의 이완과 관련이 있다. 부신 부전 환자 24명을 대상으로 한 연구에서 50 mg의 DHEA를 매일 복용한 군에서 성적 만족감(sexual well being)이 유의하게 증가하였고⁴¹⁾ 뇌하수체 저하증 환자들을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서도 20~30 mg의 DHEA를 투여받은 군에서 피부와 체모의 변화, 성적관심도와 행위의 증가 그리고 배우자의 만족도도 증가하는 것으로 보고했다.⁴²⁾ 또한 폐경기 여성에서 혈중 DHEA농도와 리비도의 감소가 상관관계가 있으며 50~100 mg의 DHEA를 복용하였을 때 성기능이 회복된다.⁴³⁾ 남성의 경우는 여성과 같은 효과가 덜 나타나는데 그 이유는 보다 강력한 남성 호르몬의 영향을 받기 때문일 것으로 추측된다. 그러나 남성 노인들을 대상으로 한 연구에서 매일 50 mg의 DHEA를 복용하였을 때 발기부전에 효과가 있는 것으로 보고하였다.⁴⁴⁾

5. 심혈관계 효과

동물연구들에서 DHEA를 약리학적인 양으로 투여했을 때 콜레스테롤 농도를 낮추고, 죽상 경화 판(atherosclerotic plaque)을 줄이고⁴⁵⁾ 체중 감량 효과가 있는 등⁴⁶⁾ 심혈관계 질환의 위험요소를 낮추는 것으로 알려져 있다. 사람의 경우 DHEA 농도와 심혈관계 질환의 관련성은 남성에서 나타나는데 Barrett-Connor 등²³⁾은 50세에서 79세까지의 249명의 남자를 대상으로 혈중 DHEA 농도와 향후 12년 동안의 심혈관계 질환으로 인한 사망률의 관계를 조사해 본 결과 나이와 기타 심혈관계 위험요소의 영향을 보정한 후에도 유의한 상관관계를 보여 낮은 DHEA 농도가 심혈관계질환의 위험요소가 됨을 보고하였다. 낮은 DHEA 혈중 농도는 관상동맥 협착의 정도와 관련이 있다.⁴⁷⁾ 결론적으로 기존의 연구 결과 남성에서는 낮은 DHEA 농도는 남성에서 심혈관계 질환의 위험요소로 간주될 수 있다. 하지만 여성에서는 이러한 연관성이 관찰되지 않기

때문에 성별의 차이를 보이는 이유와 작용기전은 향후 연구 과제라 할 수 있다.

6. 면역기능

쥐의 실험에서 DHEA의 일회 투여로 그램 음성균 세포막에서 유래하며 강한 독성을 나타내는 lipopolysaccharide (LPS)에 의한 사망률을 95%에서 24%로 감소시킨다.⁴⁸⁾ 사람에서도 혈중 DHEA 농도와 helper T cell, 인터루킨-2, 인터페론 감마와 분명한 상관관계를 보여 면역 기능에 도움을 주는 것을 알 수 있다. 또한 DHEA는 T 세포에 작용하여 인터루킨-2, 인터루킨-3, 인터페론 감마를 더 많이 생산하도록 한다. 이러한 작용은 DHEA-s가 DHEA로 변환이 되는 림프양 기관의 세포에서만 일어나므로 DHEA 보충요법은 나이가 들어감에 따라 저하되는 면역기능을 되살리는 기능이 있다고 일부 학자는 주장하고 있다.⁴⁹⁾ 60세 이상의 노인들에게 20주 동안 DHEA를 50 mg 투여한 연구에서 B세포, 단핵구, natural killer cell의 수와 T cell과 인터루킨-2의 수용체가 증가하였다.⁵⁰⁾ 면역 결핍과 사이토카인 분비의 불균형을 특징으로 하는 전신성 홍반성 루프스에서 매일 200 mg을 투여하면 증상이 완화되고 glucocorticoid 사용량을 줄일 수 있다. 그리고 노인의 예방접종에서 항체 생성을 높이기 위해 DHEA를 사용할 수 있지만 그 효과에 대해 아직 논란이 되고 있다.

7. 근력과 체 성분

나이가 들어감에 따라 신체에 이화 작용이 동화작용 보다 우세하게 나타남에 따라 체지방이 감소하고 체지방이 증가하게 되는데 이러한 노화에 따른 신체변화에 DHEA의 감소가 한 원인으로 작용할 것이라 추측되고 있다. 이와 관련된 연구들에 의하면 건강한 노인에서 매일 50~100 mg의 DHEA를 6개월간 투여한 결과 지방량이 감소하고 체지방이 증가함을 보고하였고^{51,52)} 건강한 노인들의 근력과 혈중 DHEA 농도가 유의한 상관관계를 보임으로⁵³⁾ DHEA가 신체 내에서 동화작용을 촉진시킴을 증명하였다. 그러나 이러한 결과와는 상반되는 결과를 보이는 일부 연구들도 있음으로 DHEA의 근력과 체성분에 미치는 효과를 증명하려면 보다 객관적이고 대규모의 연구가 필요하다 하겠다.

8. 골대사

성호르몬은 골 개형(remodeling)에 관여하여 골다공증을 막는 것으로 알려져 있다. 따라서 DHEA도 골다사에 관련된 효과가 있을 것으로 생각 할 수 있다. 60세 이상의 여성을 대상으로 DHEA를 투여 후 골량과 골표지자의 변화를 관찰한 일부 연구에서 골량이 증가하고 골흡수 표지자가 감소하는 것으로 보고하여 이러한 가설을 뒷받침 해주고 있다.^{52,54)} 이러한 효과는 DHEA가 낮은 사람들에서 잘 나타난다. 그러나 DHEA와 골량 혹은 골표지자의 변화의 연관성이 없는 것으로 보고한 연구⁵⁵⁾도 있기 때문에 보다 DHEA가 골대사에 미치는 효과는 아직도 논란의 여지가 있다.

사용 및 부작용

DHEA의 결핍을 보이는 사람들의 경우 하루에 약 50 mg을 복용하면 젊은 성인의 정상범위에 속하는 혈중농도를 유지할 수 있는 것으로 알려져 있다. 남성의 경우 보다 많은 양이 필요할 수 있다.^{36,56)} DHEA를 복용 후 1~3개월 후 혈중 DHEA를 측정하여 젊은 사람들의 평균 농도인 여자 200~300µg/dl 남자 300~400 µg/dl에 도달되는 것을 목표로 하여 양을 증감한다.⁵⁷⁾

DHEA 투여의 부작용은 흔히 나타날 수 있지만 심각한 경우는 거의 없다. 대개는 여성에서 남성호르몬

효과로 인해 나타난다. 흔히 볼 수 있는 부작용으로 피부 피지의 증가, 여드름이며 DHEA 복용을 중단하면 없어진다. 드물게 DHEA 복용 후 수주일 안에 간 기능이 다소 상승하는 경우가 있는데 대개 수 주안에 정상으로 된다. 간 기능 이상이 수주 이상으로 지속되거나 수치 상승이 있을 때 복용을 중단하면 정상화된 다. 그리고 땀을 많이 나거나 체모가 많아지는 경우를 볼 수 있다. 100 mg 이상의 많은 양을 복용할 때 드물게 과다월경, 복통, 체중증가, 피부발진 등이 나타날 수 있다. 약리학적인 양을 초과하여 복용하면 간암 이 발생된다는 보고도 있다.⁵⁸⁾ 또한 DHEA는 성호르몬으로 변환되기 때문에 과거 유방암, 전립선암, 자궁내 막암 등의 호르몬관련 암의 병력이 있는 사람들에게는 사용하지 않는 것이 좋다.

결 론

DHEA는 신체 내 역할은 매우 다양하며 아직도 그 작용과 기전이 완전히 밝혀지지 않고 있지만 체내에 가장 많이 존재하는 호르몬이다. 특히 노화에 따른 감소를 가장 분명히 보이는 호르몬 중에 하나이므로 보충요법의 효과에 대한 관심이 많아 왔다. 그러나 부신절제술을 받은 후 혈중 DHEA가 거의 없는 사람들이 수명이 줄어들지 않기 때문에 DHEA가 삶에 필수적인 호르몬은 아닌 것으로 보인다. 다만 부신 기능이 저하된 사람이나 혈중 농도가 현저히 저하된 노인에서 DHEA 보충은 건강지표나 노화 관련 질환의 발생 및 경과에 좋은 영향을 미칠 수 있다. 그러나 건강한 노인에서 보충요법에 대한 근거는 부족하다. 생리적 양의 보충요법에 대한 부작용은 매우 드물지만 성호르몬과 관련된 암을 앓고 있는 환자에서 주의를 요한다.

참고문헌

1. Steckelbroeck S, Watzka M, Lutjohann D, Makiola P, Nassen A, Hans VHJ. Characterization of the dehydroepiandrosterone (DHEA) metabolism via oxysterol 7 α -hydroxylase and 17-ketosteroid reductase activity in the human brain. *J Neurochem* 2002;83:713-26.
2. Baulieu EE. Neurosteroids; of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Rec Progr Hormones Res* 1997;52:1-32.
3. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3147-51.
4. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-24.
5. Legrain S, Girard L. Pharmacology and therapeutic effects of dehydroepiandrosterone in older subjects. *Drugs Aging* 2003;20(13):949-67.
6. Moghissi E, Ablan F, Horton R. Origin of plasma androstenediol glucuronide in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59(3):417-21.
7. Robei P, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a neuroactive neurosteroid. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:82-110.
8. Majewska MD, Demigoren S, Spivak CE, London ED. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABA receptor. *Brain Res* 1990;526:143-6.
9. Regelson W, Kalimi M, Loria R. DHEA: Some thoughts as to its biologic and clinical action. In: *The biologic role of dehydroepiandrosterone (DHEA)*. New York: Walter de Gruyter; 1990 p450-45.
10. Regelson W, Kalimi M. Dehydroepiandrosterone (DHEA)- The multifunctional steroid II. Effects on the CNS, cell proliferation, metabolic and vascular, clinical and other effects. Mechanism of Action? *Ann NY Acad Sci* 1994;719:564-75.
11. Farrukh IS, Peng W, Orlinska U. Effects of dehydroepiandrosterone on hypoxic pulmonary vasoconstriction; a Ca^{2+} activated K^{+} channel opener. *Am J Physiol* 1998;274:L186-95.

12. Baulieu EE, Robel P, Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story. *Int Rev Neurobiol* 2001;46:1-32.
13. Kuhn-Velten WN. Intracrinology and the local enzymatic control of hormone distribution and metabolism: dehydroepiandrosterone does not just act as a prohormone for androgens and estrogens. *Eur J Clin Invest* 2000;30 suppl 3:34-8.
14. Tsujii K, Furutama D, Tagami M, Ohsawa N. Specific binding and effects of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-s) on skeletal muscle cells: possible implication for DHEA-s replacement in patients with myotonic dystrophy. *Life Sci* 1999;65:17-26.
15. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Gq12,3. *J Biol Chem* 2002;277:21379-88.
16. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, Engleman EG. Dehydroepiandrosterone enhances IL2 production and cytotoxic effector function of human T cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61(2, pt 1):202-11.
17. Zumoff B, Bradlow HL. Sex difference in the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51(2):334-6.
18. Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Baulieu EE, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1273-6.
19. Legrain S, Girard L. Pharmacology and therapeutic effects of dehydroepiandrosterone in older subjects. *Drugs Aging* 2003;20(13):949-67.
20. Rudman D, Shetty KR, Mattson DE. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in nursing home men. *J Am Geriatr Soc* 1990;28(4):421-7.
21. Ravaglia G, Forti P, Maioli M, Boschi F, Bernardi M, Pratelli L, et al. The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-s) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old: results from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):1173-8.
22. Barrett-Connor E, Edelstein SL. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: the Rancho Bernarto Study. *J Am Geriatric Soc* 1994;42:420-3.
23. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SSC. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986;315(24):1579-24.
24. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335(16):1206.
25. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357:425-31.
26. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341(14):1013-20.
27. Trichopoulou A, Bamia C, Kalapothaki V, Spanos E, Naska A, Trichopoulou D. Dehydroepiandrosterone relations to dietary and lifestyle variables in a general population sample. *Annals of Nutritional & Metabolism* 2003;47:158-64.
28. Lacroix C, Fiet J, Benais JP, Gueux B, Bonete R, Villete JM, et al. Simultaneous radioimmunoassay of progesterone, androst-4-enedione, pregnenolone, dehydroepiandrosterone and 17-hydroxyprogesterone in specific regions of human brain. *J Steroid Biochem* 1987;28:317-25.
29. Majewska MD, Demirogoren S, Spivak CE, London ED. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. *Brain Res* 1990;526:143-6.
30. Abdie JM, Wright B, Correa G, Browne ES, Oortter JR, Svec F. Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat: the Obesity Research Program. *Diabetes* 1993;42:662-9.
31. Demirogoren S, Majewska MD, Spivak CE, London ED. Receptor binding and electrophysiological effects of dehydroepiandrosterone sulfate, an antagonist of the GABAA receptor. *Neuroscience* 1991;45:127-35.
32. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu FE. Relationship of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13410-5.
33. Wolkowicz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, et al. Dehydroepiandrosterone(DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1992;31:205-8.

34. Wolkowiz OM, Reus VI, Keebler A, Nelsol N, Friedland M, Brizendin L, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646-9.
35. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;45:1533-41.
36. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1360-7.
37. Vallee M, Mayo W, Darnaudery M, Copechot C, Young J, Koehl M, et al. Neurosteroids: deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenolone sulfate levels in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14865-70.
38. Kalmijin S, Launer LJ, Stolk RP, de Jong FH, Pols HA, Hofman A, et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate and cognition function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3487-92.
39. Bruin VMS, Vieira MCM, Rocha MNM, Viana GSB. Cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate plasma levels and their relationship to aging, cognitive function, and dementia. *Brain and Cognition* 2002;50:316-23.
40. Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI, Costa MM, Yaffe K, Walton P, et al. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;60(7):1071-6.
41. Munariz R, Talakoub L, Flaherty E, Gioia M, Hoag L, Kim NN, et al. Androgen replacement therapy with dehydroepiandrosterone for androgen insufficiency and female sexual dysfunction: androgen and questionnaire results. *J Sex Marital Ther* 2002;28 suppl 1:165-73.
42. Johansson G, Burman P, Wiren L, Engstrom BE, Nilsson AG, Ottoson M, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen deficiency women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2046-52.
43. Guay AT. Decrease testosterone in regularly menstruating women with decreased libido: a clinical observation. *J Sex Marital Ther* 2002;28 suppl 1:129-42.
44. Reiter WJ, Pychia A, Schatzl G, Porkony A, Gruber DM, Huber JC, et al. Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Urology* 1999;53:590-4.
45. Arad Y, Badimon JO, Badiman L, Hembree WC, Ginsberg HN. Dehydroepiandrosterone feeding prevents aortic fatty streak formation and cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1989;9:159-66.
46. Kurzman ID, Macewen EG, Haffa ALM. Reduction in body weight and cholesterol in spontaneously obese dogs by dehydroepiandrosterone. *Int J Obes* 1990;14(2):95-104.
47. Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC, Trejo JF, Weisman HF, Kwiterovich. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:862-70.
48. Oberbeck R, Dahlweid M, Koch R, van Griensven M, Emmendorfer A, Tscherne H, et al. Dehydroepiandrosterone decreases mortality rate and improves cellular immune function during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:380-4.
49. Dynes RA, Araneo BA. Natural regulators of T-cell lymphokine production in vivo. *J Immunother* 1992;12:174-9.
50. Khorram O, VuL, Yen SS. Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:M1-7.
51. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:421-32.
52. Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:561-8.
53. Lostka T, Arsac LM, Patricot MC, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Leg extensor power and dehydroepiandrosterone sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active people. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:83-90.
54. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of DHEAge study to a xociobiomedical issue. *Proc Acad Sci USA* 2000;97(8):4279-84.
55. Kahn AJ, Halloran B. Dehydroepiandrosterone supplementation and bone turnover in middle-aged to elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1544-9.

56. Arlt W, Justl HG, Callies F, Reinke M, Hubler D, Oettel M, et al. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1928-34.
57. Smith TJ. *Renewal: the anti-aging revolution*. Emmaus (Pennsylvania): Rodale Press Inc; 1998 p.396
58. Prough RA, Lei XD, Xiao GH, Wu HQ, Geoghegan TE, Webb SJ. Regulation of cytochrome P450 by DHEA and its anticarcinogenic action. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:187-99.